Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg.
Vorstand Prof. Dr. Schmincke.

Über das Chlorom mit eigenen Fällen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Badischen Rupperto-Carola-Universität Heidelberg

vorgelegt von

Bernhard Orth

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg.
Vorstand Prof. Dr. Schmincke.

Über das Chlorom mit eigenen Fällen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Badischen Rupperto-Carola-Universität Heidelberg

vorgelegt von

Bernhard Orth

Referent: Prof. Dr. Schmincke.

Unter den Erkrankungen des lymphohämatopoetischen Systems haben die sogenannten Chlorome von jeher ein besonderes Interesse gefunden. Der Grund hierfür liegt in der eigenartigen Lokalisation des direkt geschwulstmäßig imponierenden Erkrankungsprozesses über die eigentlichen Lagerstätten des lymphohämatopoetischen Systems hinaus im Periost des Skelettsystems, vor allem des Schädeldachs, seltener der übrigen Knochen, hier dann wieder vorwiegend im Bereich der Beckenknochen und der Wirbelsäule. Die grüne Farbe der hier zur Entwicklung gekommenen Wucherungen bedeutet immer wieder ein besonderes ärztliches Erlebnis. An der Hand zweier, im pathologischen Institut Heidelberg zur Sektion gekommenen Fälle, die in der hiesigen Kinderklinik behandelt worden waren, möge unsere derzeitige Auffassung über das Chlorom kurz besprochen sein. Ich stütze mich dabei auf die Durchsicht der Literatur, auf die in den Handbüchern sich findenden Abhandlungen, besonders auch auf die Arbeit von L e h n d o r f f, die unter der ausgedehnten Literatur besonders hervorgehoben zu werden verdient.

Die erste Beschreibung von einer derartigen am Menschen beobachteten „grünen Geschwulst" wurde 1821 in Allan-Burns Surgicial Anatomy of the head and neck veröffentlicht. 1831 bekam Mackenzie einen solchen Tumor zu Gesicht, 1834 Balfour, und zwei Jahre später konnte Durand Fardel einen Fall beobachten. Der erste deutsche Autor, der ein „Chlorom" beschrieb, war Dittrich (1846). Der Name Chlorom wurde von King geprägt. Die erste zusammenfassende Arbeit über das Thema stammt von Aran; er hielt die Geschwulst für bösartig und gab ihr den Namen Cancer vert. Weitere Beobachtungen stammen von Dreßler, Virchow, Behring-Wicherkiewicz, Chiari, Hoering, Waldstein und von v. Recklinghausen. Letzterer berichtete auf der Versammlung der deutschen Naturforscher 1885 ausführlich über seine Feststellungen. Er betont eine Wucherung des lymphatischen Gewebes. Unabhängig von ihm äußerte Dock die gleiche Meinung. Diese Ansicht blieb

zunächst die herrschende, zumal man in allen daraufhin untersuchten Fällen im Blut eine Vermehrung der Lymphozyten fand. Es war somit etwas ganz Neues, als Türk 1903 einen Fall von Chlorom veröffentlichte, der aus myelogenen Zellen und zwar aus Myeloblasten aufgebaut war und bei dem im Blute die aus dem Knochenmark stammenden weißen Zellen vermehrt waren. Die später bekannt gewordenen Fälle von Chlorom hat man fast durchweg für myeloische Gewebswucherungen gehalten. Man nahm an, daß die älteren Autoren infolge der geringeren Kenntnis in der pathologischen Anatomie der blutbildenden Organe und der damals noch unzureichenden Färbemethoden die myeoblastischen Chlorome für lymphoblastische gehalten haben.

Ueber die Aetiologie des Chloroms ist nichts Sicheres bekannt. In einigen Fällen gingen den ersten Symptomen der Erkrankung Traumen voraus. Im Falle von Chiari wurde bei dem sonst gesunden Kind ein Zahn extrahiert. Im Anschluß daran bildete sich, von der Alveole des extrahierten linken dritten oberen Backenzahnes ausgehend am Oberkiefer die Geschwulst. Rosenblath berichtet von einem Chlorom bei einem Kinde, das auf dem Eis ausgeglitten und heftig auf den Kopf gefallen war. Nach zwei Tagen wurde das Kind nach Angaben des Lehrers in der Schule teilnahmslos, und die Augäpfel traten hervor. Auch in anderen Fällen wird die Entwicklung der Geschwulst nach Traumen hervorgehoben.

Infolge der vielfach angenommenen Verwandschaft des Chloroms mit der Leukaemie und seines gelegentlich klinisch der Leukaemie ähnlichen und fieberhaften Verlaufes hat man schon wiederholt daran gedacht, ob nicht Bakterien die chloromatösen Gewebswucherungen verursachten. Manche Autoren geben an, in den Geschwülsten Bakterien gefunden zu haben. Man hat verschiedentlich, zum kleinen Teil in den Chloromzellen selbst, zum großen Teil und in größeren Mengen in den geblähten Zellen des Retikulums, rote eosinophile, stäbchenförmige Gebilde gefunden, die verschiedentlich für Bakterien gehalten wurden. Diese Stäbchen sind nicht fettiger Natur. Askanazy neigt der Ansicht zu, daß es sich um Kristalle handelt, die aus Protein-

substanzen entstehen. Sie sind von den Charcot'schen Kristallen ihrer Form und Färbung nach verschieden. Auch Lubarsch neigt zur Annahme einer infektiös-toxischen Ursache; Beziehungen zur Tuberkulose werden diskutiert. Hoering, Schmitt, Risel und Lubarsch fanden tuberkulöse Herde bei Chloromkranken. Port und Schütz sahen Tuberkulose in einem chloromatös entarteten Lymphknoten. Roman beobachtete einen Fall von Chlorom vergesellschaftet mit alten tuberkulösen Knochenherden und frischer Miliartuberkulose. Aus diesen verhältnismäßig seltenen Befunden kann kein sicherer Zusammenhang zwischen beiden Prozessen erkannt werden.

Die myeloische Form des Chloroms soll nur im Knochenmark, und die lymphatische Form im Knochenmark, in der Milz, in den Lymphknoten und überall, wo lymphatisches Gewebe vorkommt, entstehen. Bei dem myeloischen Chlorom sollen die Organmetastasen durch Verschleppung der pathologischen Markzellen entstehen.

Das Chlorom tritt in jedem Lebensalter auf. Etwa die Hälfte der Erkrankungen betrifft jugendliche Individuen, darunter ganz junge Kinder. Das männliche Geschlecht wird häufiger befallen als das weibliche.

Bei der Sektion Chloromkranker fällt vor allem die weite Verbreitung der Wucherungen im Knochenmark und lymphatischen Gewebe, die Infiltration verschiedener Organe und die Neigung zu periostaler und parostaler Knotenbildung auf. In zwei Drittel der Fälle ist das Kopfskelett mitbeteiligt.

Man findet vielfach vom Periost der Orbita ausgehende, häufiger beiderseits wie einseitig, breitbasig dem Knochengewebe aufsitzende flache Tumormassen. In den Fällen von Huber und Behring-Wicherkiewicz verdrängten die großen Orbitaltumoren den Augapfel zur Seite und wucherten nach vorne, sodaß sie unter der Bindehaut als prallelastische Geschwülste fühlbar waren. Der Sehnerv wird von den Wucherungen umscheidet, die Orbita verkleinert, der Bulbus nach vorne gedrängt und die Gefäße werden komprimiert. In Retina und Conjunktiva erfolgen Blutaustritte. Die Symptome der Orbitalgeschwülste, wie Einschränkung oder Verlust des Sehvermögens, Stauungs-

papille, Protrusio bulbi, Behinderung der Bewegung des Augapfels, Oedem der Lider und der Bindehaut und Exophthalmus erklären sich aus der Raumbeengung in der Orbita und den Blutungen.

Häufig wird das Schläfenbein und das in ihm liegende Gehörorgan auf einer oder auf beiden Seiten von Chlorom-wucherungen befallen. Im Falle von Behring-Wicherkiewicz fanden sich im Canalis stylomastoideus schmutzig-grüne Tumoren, die anscheinend vom Periost ausgingen. Die Zellen des Warzenfortsatzes und die Paukenhöhlen waren ausgefüllt von grünen Massen. Vom Processus mastoideus erstreckten sich die grünen Geschwülste bis 2 Centimeter weit in die Muskulatur. Dunlop sah auf beiden Seiten in den halbkreisförmigen Kanälen, in der Paukenhöhle, im Warzenfortsatz und am Periost der unteren Seite des Warzenfortsatzes und in den anliegenden Weichteilen grüne Geschwulstmassen. Cirincione beobachtete Chlorommassen in der Paukenhöhle und in den Bogengängen. Hichens fand die ganze pars petrosa von grünem Tumorgewebe durchsetz. Mehrfach wird beschrieben, daß die Schläfengegend einerseits oder beiderseits vorgetrieben war durch Tumoren, die in die Temporalmuskeln vom Periost her eingedrungen waren. Lubarsch sah neben anderer Lokalisation in beiden Temporalmuskeln an fast symmetrischen Stellen flache, grünliche Tumoren, etwa von der Größe eines Zehnpfennigstückes, die von einzelnen Muskelfasern durchsetzt waren. Die klinischen Erscheinungen, die hier nur kurz erwähnt seien, wechseln natürlich je nach dem Sitz der Tumoren. Man findet Angaben über Spannung, Vorwölbung oder Perforation des Trommelfelles, Ausfluß und Blutungen aus dem Ohr, Ohrschmerz, Schwindel, Ohrensausen, Taubheit, Schwellungen im Bereich des Schläfenbeins und häufig Facialislähmung.

Etwas seltener wird das Keilbein und das Siebbein von dem Prozeß befallen. Im Falle von Behring war die Keilbeinhöhle ausgefüllt von Tumormassen, die nach unten deutliche grüne Färbung zeigten. In den Siebbeinzellen fand er grüne, derbe Wucherungen, die mit der Wandung der Zellen nirgends stärker verwachsen waren, sodaß sie sich leicht herausschälen ließen.

In den Choanen lagen größere Tumoren, die sich nach der Keilbeinhöhle erstreckten. Körner sah das Keilbein von grünen Massen durchsetzt.

Weniger häufig werden Ober- und Unterkiefer befallen. An der äußeren und inneren Oberfläche beider Oberkiefer sah Chiari Chlorome, die vom Periost ausgingen, beide Kieferhöhlen erfüllten und den Knochen an mehreren Stellen durchbrochen hatten. Von der linken Kieferhöhle aus war das Neoplasma in die Orbita hineingewachsen. Auch am Unterkieferperiost waren einige kleine, grüne Tumoren zur Entwicklung gekommen.

Viele Autoren berichten von der Lokalisation der Tumoren am Schädeldach. Auch in dem ersten hier beschriebenen Fall (s. u.) konnte sie beobachtet werden. An der Außenfläche des Schädeldaches fanden sich unter dem Periost, letzteres vorwölbend, mehrere bis hühnereigroße Tumoren, die breitbasig mit dem Knochen verwachsen waren. Auch auf der Innenfläche hatten sich einige bis welschnußgroße Knollen gebildet. Auf der Schnittfläche zeigten die Tumoren eine gelblich-grünliche Farbe. Lubarsch sah grüne Knollen am Schädeldach, die teils von der Dura ausgingen, teils von ihr überzogen waren. In dem Falle Höring fanden sich im Schädelperiost gelbgrüne flächenhaft zusammenhängende Geschwülste.

In mehreren Fällen wurde ein Einwachsen der Tumoren in die Sinus der harten Hirnhaut beobachtet. Aran berichtet von thrombotischer Ausfüllung der Sinus transversus und petrosus durch grüne Tumoren. In dem Fall von Osterwald, der von Orth seziert wurde, heißt es: „In den Sinus transversi findet sich ein kleines baßrötliches Gerinnsel in dem Lumen, welches durch knotig vorspringende gelbliche, harte, aber elastische Tumoren, die von der Wand ausgehen, beträchtlich verengt und unregelmäßig gestaltet ist. Aehnliche Tumoren zeigen auch die Wände der Sinus cavernosi. Auch in der Wand des Sinus longitudinalis treten, wenn auch nur wenige, gelbliche Tumoren hervor. An dem Sinus zeigt sich nach dem Abziehen, daß die ganze äußere Wand durch Geschwulstmassen ersetzt ist und hier der Knochen rauh aussieht."

Lubarsch berichtet von seinem Fall: „Die Sinus sigmoidei enthalten nur wenig Blut und sind beiderseits zum großen Teil eingenommen von länglichen, der Wandung fest anhaftenden, grünlichen, festen Wülsten, die, wie sich nach Abziehen der Dura mater ergibt, auch an der Außenfläche vorhanden sind und stellenweise die Sinuswand durchbrochen haben."

Im Fall von Harison Butler wird angegeben: „Der rechte Sinus war mit einem grünen „growth" erfüllt, und der Sinus lateralis auf derselben Seite von der gleichen Substanz erfüllt."

Im Protokoll von Askanazy heißt es: „Dagegen konstatiert man im linken Sinus transversus eine breite, das Gefäßlumen ausstopfende Masse, die zum größten Teil aus einem kompakten, derben Gewebe von deutlich grüner Farbe, zum kleinen Teil aus einem gewöhnlichen, frischen, graurötlichen Thrombus besteht. Die grüne Farbe des Thrombus ist eiterähnlich, doch überzeugt man sich sofort beim Zufühlen, daß es sich um eine gleichmäßig konsistente Gewebsbildung handelt. Während ihre Oberfläche (nach innen) glatt und leicht gewölbt ist, geht das Gewebe nach außen kontinuierlich in eine grüne Masse über, die extradural an dieser Stelle dem Schädelgrund anhaftet."

Diese Beobachtungen sind deshalb von besonderem Interesse, weil das Einwachsen einer Geschwulst in Gefäße eines der sichersten Merkmale für ihre Bösartigkeit ist.

Das Skelett des Rumpfes und der Extremitäten wird ebenfalls von der Neubildung befallen. Als Beispiel der Beteiligung der Wirbelsäule sei der Befund von Risel mitgeteilt, den er an einem Fall von Rosenblath erhoben hat: „die übersandten Teile der Lenden- und Brustwirbelsäule sind am vorderen Umfang wie eingemauert durch 1—1,5 cm dicke, außerordentlich derbe, schwielige Massen, von deutlich fibröser Beschaffenheit, die eine sehr intensiv grüne Farbe zeigen. An der Lendenwirbelsäule treten diese Massen auch durch die Foramina intervertebralia in den Wirbelkanal ein und verbreiten sich an der Außenseite der Dura mater, dieselbe in das Lumen des Wirbelkanales vorbuchtend. Auch die Prozessus transversi sind von einer ziemlich dicken Schicht von Geschwulstmasse um-

schlossen, die an ihrem äußeren Umfange deutliche Muskelfasern erkennen läßt. Obwohl am Periost der Wirbel ziemlich fest anhaftend, lassen sich die Massen zum großen Teil ohne besondere Schwierigkeiten vom Knochen loslösen.“ Dunlop fand das Periost der Wirbel vom Nacken bis zum Becken mit grünen Massen infiltriert. Im Falle von Weinberger hatte die Neubildung das Periost der Innenfläche des Brustbeines und die Rippen befallen. O. Schmidt sah Chlorome am Oberarm mit Beteiligung der Synovialis des Schulter- und Ellenbogengelenkes. Der Knochen war von Geschwulstmassen ummauert, die nach Wegnehmen des Periostes teilweise am Knochen zurückblieben. Auch Lokalisation am Oberschenkel ist beschrieben.

Askanazy sah Wucherungen, die vom Mark ausgingen und durch eine kleine Knochenöffnung – foramen nutricium – zum Periost vorgedrungen waren. Er nimmt an, daß bei genauerer Untersuchung dieser Befund wohl häufiger zu erheben sei. In den meisten Fällen hat man jedoch dafür keinen Anhaltspunkt und man darf annehmen, daß die Geschwülste vom Periost ihren Ausgang nehmen. Die Geschwulst macht unbedeutende Knochenusuren und wächst in die Knochenforamina ein. Mitunter findet man eine starke Verdickung des Knochens im Bereich der Tumoren, besonders der periostalen Bezirke, sowie der Knochenhaut selbst. Es findet Knochenapposition und gleichzeitig lacunärer Knochenabbau statt.

Das Knochenmark kann unbeteiligt sein, ist aber in vielen Fällen verändert und zwar meist im Sinne einer Hyperplasie des Myeloidgewebes, wie bei der akuten Leukaemie. Häufig findet sich eine circumscripte oder mehr diffuse Grünfärbung und eine eiterähnliche Beschaffenheit. Butterfield berichtet von seinem ersten Fall, daß das graurötliche, hyperplastische Knochenmark zahlreiche gelbgrünliche Einsprengungen zeigte. Die histologische Untersuchung ergab: „Das Knochenmark ist stark hyperplastisch und besteht hauptsächlich aus teils ungranulierten, teils neutrophil granulierten Zellen mit einem Kernkonvolut. Im Schnitt und im Ausstrichpräparat sind auffallend wenig eosinophile Zellen, wenig Normoblasten und rote Blutkörperchen, Plasmazellen in mäßiger Zahl und keine Mastzellen vorhanden. Starke

Haemosiderose.“ In dem zweiten von Lehndorff veröffentlichten Fall war das Knochenmark diffus graurötlich gefärbt. Der histologische Befund lautet: „Sehr zellreiches, mäßig blutreiches Organ. Nirgends Lymphombildung oder knotiges Wachstum. Gleichmäßig liegt eine Zelle neben der anderen, kleine Lymphocyten sind spärlich. Das Hauptkontingent sind große einkernige Elemente, nur zum Teil neutrophil oder eosinophil granuliert, überwiegend ungranulierte Elemente, Großlymphozyten. Ziemlich reichlich Normoblasten und Myeloplasten.“ Meist ist der Knochenmarksbefund dem der myeloischen Leukaemie sehr ähnlich, doch sind die ungranulierten Vorstufen der Markzellen besonders stark vermehrt.

Der konstanteste Befund bei Chlorom ist das Befallensein der Lymphdrüsen, die in mehr oder minder großer Anzahl oft beträchtlich vergrößert sind. Auf der Schnittfläche zeigen sie selten die gewöhnliche Farbe, meist sind sie wenigstens teilweise grün gefärbt. Hauptsächlich die Lymphknoten der Extremitäten und der Bronchien, aber auch andere Teile des gesamten lymphatischen Gewebes werden von dem Prozeß ergriffen. Häufig ist auch das Lymphgewebe des Verdauungstraktes in einzelnen Abschnitten von der Neubildung befallen.

Grüne Knötchen oder mehr diffuse grüne Infiltrationen sind in fast allen inneren Organen gefunden worden. Folgende Organe sind erwähnt: Gehirn, Plexus chorioidei, Parotis, Tränendrüse, Konjunktiven, Augen, Schleimhaut von Mund und Rachen, Kehlkopf, Bronchien, Lungen, Herz, Perikard, Mediastinum, Pleuren, Schilddrüse, Thymus, Magen, Darm mit Rectum, Milz, Leber, Niere, Nebennieren, Pankreas, Peritoneum, Ureter, Harnblase, Harnröhre, Ovarien, Uterus, Vagina, Mamma, Nebenhoden, Hoden, Protasta, Haut, die Scheiden der großen Gefäße.

Bei der histologischen Untersuchung bieten die Tumoren ein recht verschiedenartiges Bild. Sie setzen sich immer aus Zellen des haematopoetischen Apparates zusammen und zwar aus Abkömmlingen des Knochenmarks oder aus Zellen des lymphatischen Gewebes. In beiden Fällen sind die Neubildungen nur

mangelhaft mit Blutgefäßen versorgt und sehr reich an Zellen, die in einem mehr oder minder spärlichen Retikulum liegen.

Die Zellen des myeloischen Chloroms sind in wenigen Fällen typische Myelozyten. Die Kerne zeigen häufig beginnende Lappung. Eosinophile Zellen sind gewöhnlich nur spärlich, in nicht seltenen Fällen jedoch reichlich vorhanden; basophile Zellen sieht man selten. Daneben findet man Myeloplasten, Erythroplasten und spärliche Lymphozyten. Das Retikulum, das vielfach äußerst zart und spärlich ist, kann reichlich Eisen speichern. Die Gefäßversorgung ist gering. Die Oxydasereaktion der Zellen ist positiv, und Charcot'sche Kristalle können vorhanden sein. Dieses unzweifelhafte Myeloidgewebe findet sich bei Chlorom hauptsächlich im Mark, in Lymphknoten, in der Milz und in diffus auftretenden Infiltrationen. Im Knochenmark wird das Fettgewebe verdrängt, das Bindegewebe bildet mitunter derbe, zellarme und faserige Züge.

Aehnlich ist das Bild in den Geschwulstknoten, die vielfach parostal zur Entwicklung kommen. Auch hier findet man einkernige Zellen mit großen, runden oder nur andeutungsweise gelappten Kernen, die ein feines Chromatingerüst und keine oder nur spärliche Granula aufweisen. Bei Anwendung der Oxydasereaktion tritt auch hier meist Blaufärbung ein. Charcot'sche Kristalle liegen in dem Gewebe; die Guajakreaktion ist positiv. Uebergangsformen dieser Myeloplasten in Myelozyten werden in allen Stadien beobachtet. In anderen Fällen zeigen die Zellen erhebliche Abweichungen von der normalen Myeloplastenform. Zwerg- und Riesenformen treten auf; an den Kernen beobachtet man verschiedenartige Einschnürungen und häufig Zerfall. Askanazy vermißte die positive Oxydasereaktion und die Bildung Charcot'scher Kristalle. Das gelegentliche Vorhandensein einer zwar nicht granulären, aber diffusen Violettfärbung des Protoplasmas bei Giemsafärbung, die Größe der Zellen, ihre Neigung zu leukozytenartiger Lappung des Kernes und die stellenweise vorhandenen Anklänge an Megakaryozytenkerne bestimmen ihn zu der Annahme, es handle sich um Abkömmlinge von Markzellen, die als Geschwulstzellen nicht ausgereift seien. Er erinnert daran, daß in der embryonalen Leber Myelo-

plasten vorkommen, die keine positive Oxydasereaktion geben und keine Charcot'schen Kristalle bilden. Flohr beschreibt Zellen mit großem, blasenförmigen Kern mit nicht sehr reichlichem Chromatin in Netzform, mit mehreren Kernkörperchen, spärlichem Protoplasma mit gut ausgeprägter granulärer Struktur und Zellen mit länglichen Kernen, die chromatinreich sind und nur selten undeutliche Verteilung des Chromatins zeigen.

Als weiteres Beispiel von Zellatypie sei der Befund erwähnt, den Butterfield an zwei Chloromfällen erhoben hat. Er fand überwiegend Zellen, deren Kern erscheint „als ein vielfach in sich verschlungenes Kernkonvolut, seine einzelnen Teile sind so ineinander gestülpt, daß man bei weniger guter Kerndifferenzierung (Triazid, Jenner-May) ihn für ungelappt myelozytenähnlich halten könnte. Das Protoplasma zeigt alle bekannten Grade der Basophilie, ist aber dadurch charakterisiert, daß in ihm in spärlicher Zahl schwer zu charakterisierende Granulationen auftreten. Diese erweisen sich bei Untersuchung mit verschiedenen Methoden als außerordentlich ähnlich der in den Vorstufen der neutrophilen Myelozyten beschriebenen Granulation; d. h. mit Triacid erkennt man sie als feine, staubartige Granula, mit Jenner-May und Giemsa zeigen sie eine deutlich basophile Quote. Nach dem Verhalten des Kerns glauben wir mit Türk diese Zellen als „endifferenziert“ und nach dem Verhalten der Protoplasmagranulationen sie als in ihrer Entwicklung gestörte Zellen der neutrophilen Reihe betrachten zu dürfen. Für die Zugehörigkeit der Zellen zur neutrophilen Reihe spricht auch das Vorkommen von Charcot'schen Kristallen in den Tumormassen, sowie der Umstand, daß die wässerigen Extrakte starke Guajakreaktion gaben.“

Bei dem lymphatischen Chlorom sind die Knoten ziemlich fest und homogen; es läßt sich von ihnen kein Saft abstreichen. Die Mehrzahl der Zellen sind Rundzellen mit großem Kern und dünnem Protoplasmasaum. Es handelt sich um Lymphoplasten; Lymphozyten sind in den Tumoren nur in geringer Zahl vorhanden. v. Recklinghausen beschreibt deutliche lymphatische Struktur. Man sieht häufig reihenweise Anordnung der Zellen. Diese Zellreihen schieben sich in das umgebende Gewebe

vor; Muskelfasern und Fasern des Bindegewebes werden umscheidet, ohne daß das ursprüngliche Gewebe zu Grunde geht. In nachgiebige Gewebe, wie Fett, findet einer stärkere Einwucherung statt wie in unnachgiebige. Neben den lymphoiden Zellen finden sich verschiedentlich noch andere Zellarten. Dock fand spindelige Zellen und Mastzellen. Lubarsch sah große Zellen mit zwei, drei und vier Kernen, die er als Riesenzellen bezeichnete. In den parenchymatösen Organen findet sich kleinzellige Infiltration ohne Gewebsuntergang.

Die exakte Trennung des myeloiden vom lymphoiden Chlorom bereitet häufig große Schwierigkeit, da Myeloplasten und Lymphoplasten schon normalerweise sich sehr ähnlich sein können. Durch die Zellatypie wird die Unterscheidung noch erschwert. Die Myeloplasten können die Granulierung, die Bildung von Charcot'schen Kristallen und den positiven Ausfall der Oxydasereaktion vermissen lassen, sodaß sie bei der weitgehenden Uebereinstimmung in Größe und Färbbarkeit von Kern und Protoplasma von Lymphoplasten nicht mit Sicherheit zu unterscheiden sind. Zudem ist die Frage, ob die beiden Zellarten genetisch getrennt sind, noch nicht geklärt. Der Ausgangspunkt der Wucherung läßt sich meist nicht mit Sicherheit feststellen. Wie bei der Leukaemie kann das Knochenmark von lymphoider und das lymphatische Gewebe von myeloider Wucherung befallen sein.

Die Malignität des Wachstums ist bei den einzelnen Chloromen sehr verschieden ausgeprägt. In den einen Fällen findet ein bedeutendes infiltratives Wachstum statt. Bei Ausgang des Knotens von einer Lymphdrüse wird die Kapsel durchbrochen, und die Geschwulst wächst in das umliegende Gewebe ein. Ebenso wachsen die Tumoren vom Periost infiltrativ und teilweise auch destruierend in die Nachbarschaft ein. Hauptsächlich wird das Bindegewebe und die Muskulatur davon betroffen. Echte Geschwulstthrombosen kommen nach Gefäßeinbruch zur Entwicklung. In anderen Fällen ist das infiltrative Wachstum gering und gleicht weitgehend dem der Leukaemie. Die Infiltration beschränkt sich auf des Bindegewebe; die Geschwülste vergrößern sich unter Verdrängung der benachbarten

Organe. Zwischen beiden Wachstumsarten kommen zahlreiche Uebergänge vor.

Der Haemoglobingehalt des Blutes und die Erythrozytenzahlen sinken im Verlauf der Erkrankung auf mehr oder minder niedere Werte. Das weiße Blutbild bleibt in sellenen Fällen ohne wesentliche Veränderungen, meist ist der Befund dem der Leukaemie sehr ähnlich. Meist sind die Leukozytenzahlen anfänglich nur wenig erhöht, steigen langsam an und gehen kurz vor dem Tode rasch auf mitunter sehr hohe Werte. Weinberger sah innerhalb zweier Tage ein Heraufschnellen der Leukozytenzahl von 20 000 auf 72 000. Dock fand 743 000 Leukozyten im Kubikmillimeter. Durchschnittlich hält sich die Vermehrung der Leukozyten in mittleren Grenzen. Bei dem myeloiden Chlorom sind zum größten Teil die Myeloplasten und Myelozyten, bei dem lymphoiden Chlorom die großen Lymphozyten und in vereinzelten Fällen die kleinen Lymphozyten vermehrt.

In einer großen Anzahl von Fällen beobachtet man gegen Ende der Erkrankung die Erscheinungen der haemorrhagischen Diathese. Es kommt zu Blutaustritten in die Haut und Schleimhäute, mit Vorliebe in die Conjunktiven und in die Schleimhaut des Magendarmkanals, ferner in die Netzhaut, Lunge, Niere und Blase. Auch starke Blutungen aus der Nase kommen vor.

In einzelnen Fällen wurde Grünfärbung des Harns und des zentrifugierten Blutserums gefunden.

Die vielfachen Untersuchungen, die über die Natur des Farbstoffes angestellt wurden, brachten kein klares Ergebnis. Häufig sind nicht alle Wucherungen gefärbt oder nicht alle in gleicher Intensität. So wurde z. B. in einem Falle beobachtet, daß die Tumoren des Skeletts deutlich grün waren, während die der Lymphknoten nicht gefärbt waren. Die Farbe wird von blaßgrün bis zum tiefen dunkelgrün angegeben.

Dittrich, der erste deutsche Beobachter, glaubte, die grüne Farbe durch vorzeitigen Eintritt der Fäulnis erklären zu können. Er blieb mit seiner Ansicht allein. Nach einzelnen Autoren ist die Farbe an intracelluläre Körnchen gebunden. So sah Waldstein in dem Protoplasma der Geschwülste Granula, die er für die Träger der Farbe hielt. Er untersuchte die Frage, ob

der Farbstoff aus dem der Galle herzuleiten sei und kam zu einem negativen Resultat. Auch heute noch wird diese Frage allgemein verneint. Nach Waldsteins Beobachtungen war die grüne Farbe dort am intensivsten, wo Blutaustritte in das Gewebe vorhergegangen waren. Er glaubt daher, die Farbe sei haematogenen Ursprungs und entstehe infolge einer tiefgreifenden Alteration des Blutes, die nicht für das Chlorom charakteristisch sei, sondern bei jeder Geschwulst vorkommen könne. Chiari beobachtete in den Tumorzellen stark lichtbrechende Körperchen, die er an Stellen intensiver Färbung reichlich, an Stellen mit schwacher Grünfärbung in geringerer Menge fand. Diese Körnchen gaben die chemische Reaktion auf Fett. Nach Behandlung der Schnitte mit Alkohol und Aether verschwand die Grünfärbung und die lichtbrechenden Körperchen konnten nicht mehr gesehen werden. Chiari glaubt, daß er Fettkügelchen vor sich habe, an die die grüne Farbe gebunden sei; es handle sich um ein Lipochrom. Huber ist der gleichen Ansicht. In seinem Falle sah er in den Geschwülsten kleine lichtbrechende Kügelchen. Ihrer Kleinheit wegen konnte jedoch eine positive Fettreaktion nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Die meisten Autoren fanden in den Tumorzellen keine derartigen Gebilde, an die die Farbe gebunden sein könnte und nehmen deshalb an, daß sie diffus über das Protoplasma verteilt sei. Virchow bezeichnet sie aus diesem Grunde als Parenchymfarbe. Sie ist im mikroskopischen Bild nicht sichtbar. Sofort nach der Sektion ist sie am intensivsten und verblaßt an der Luft mehr oder minder rasch und verschwindet schließlich gänzlich. v. Recklinghausen fand nirgends körnige oder kristallinische Abscheidungen von Pigment. Die Lymphzellen und die dazwischen gelegenen Protoplasmakörnchen haben mikroskopisch keine spezielle Farbe. Die Protoplasmakörnchen hält er für Protoplasmatrümmer. Haemorrhagien sah er vielfach, selten jedoch in den grünen Lymphknoten jüngster Schwellung. Da der Farbton ganz dem des alten Eiters glich, bringt v. Recklinghausen, ebenso wie Askanazy, die grüne Farbe mit der des grünen Eiters in nahe Beziehung. Behring und Wicherkiewicz konnten in Chloromen einen beträchtlichen Gehalt an Chlor feststellen. Aehnlich wie sich ein-

gedickter Eiter durch Chlor grün färben läßt, soll auch die Farve des Chloroms von seinem hohen Chlorgehalt abhängen. Diese Theorie fand keine Anhänger. Havilland, Hall, Hebb, Bernstein stellten an grünen Tumorteilen Untersuchungen an mit Aether, Chloroform, Terpentin, Alkohol, Salpetersäure, Salzsäure, Xylol, Kaliumferrocanid und Lugol'scher Lösung ohne zu brauchbaren Resultaten zu kommen. Der Farbstoff blieb unlöslich und konnte also nicht extrahiert werden. Bei Behandlung mit 0,2-prozentiger Kalilauge, die 18 Stunden bei einer Temperatur von 37 Grad Celsius einwirkte, trat Entfärbung ein. Die bakteriologische Untersuchung der genannten Autoren brachte kein Ergebnis. Nach Paviot und Hugonnenq läßt sich die verblaßte Farbe durch Befeuchten mit Ammoniak wieder hervorrufen, doch tritt diese Reaktion nicht immer ein und ist vielfach wenig ausgesprochen. Mit Paraphenylendiamin sollen die Tumoren eine intensive violette Färbung annehmen, die bald wieder verschwindet. Trevithick gibt an, daß er an formolfixierten, entfärbten Stücken des Tumors durch Eintauchen in Wasserstoffsuperoxyd die Farbe auffrischen konnte. Saltykow hat dies bestätigt, Netter als unzuverlässig angesehen.

Nach den Untersuchungen von Kossel und Giese ist der Farbstoff in siedendem Alkohol unlöslich. Unter dem Einfluß der Luft und bei Behandlung mit Säuren verschwindet die Färbung. Das gefärbte Gewebe wird zerkleinert, mit Alkohol erschöpft und mit Aether getrocknet. Es resultiert eine weiße Masse, die zu Pulver zerstoßen wird. Dieses und andere verblaßte Gewebsteile, auch nach dem sie in kochendem Alkohol lagen, können durch Schwefelammonium sofort wieder grün gemacht werden. Andere Reduktionsmittel und Ammoniak allein zeigten diese Wirkung nicht. Das gleiche Verhalten sehen wir bei Ferrosulfit, welches an der Luft in feuchtem Zustand langsam Sulfat bildet. Die beiden Autoren fanden in Chloromteilen einen im Vergleich zu anderen Geweben hohen Eisengehalt. Analysen ergaben folgende Werte für den Eisengehalt:

Chloromgewebe	0,062 %	Eiter	0,031 %
Pankraes (Rind)	0,021 %	Thymus (Kalb)	0,014 %
Muskel (Rind)	0,011 %		

Der Eisengehalt des Chloromgewebes ist verhältnismäßig hoch; Kossel, Ernst und Giese schließen aus ihren Untersuchungen, daß die grüne Farbe des Chloroms durch grünes Schwefeleisen oder vielleicht durch sulfoeisensaures Alkali bedingt sei. Die Entstehung des Farbstoffes führen sie auf die Bildung von Schwefelwasserstoff oder löslicher Sulfide zurück.

Brahn behandelte Chloromgewebe nach den Angaben von Kossel und Giese und setzte dem erhaltenen weißen Pulver Schwefelammonium zu; es wurde dunkelgrün. Eine schöne grüne Farbe nahm der wässerige Extract des Pulvers bei der Einleitung von Schwefelwasserstoff an. Normales Knochenmark wurde mit Schwefelammonium behandelt tiefgrün; bei Einleitung von Schwefelwasserstoff nahm es eine deutlich grüne Farbe an. Bei den Untersuchungen von Kossel und Giese waren chloromatöse Infiltrationen aus der Umgebung der Wirbelsäule verwendet worden. Brahn untersuchte gesundes Gewebe aus den gleichen Regionen in der gleichen Weise; es trat wieder Grünfärbung auf. Brahn schließt sich der Ansicht von Kossel und Giese nicht an. Er prüfte auch die Frage, ob die grüne Eiterfarbe und die Chloromfarbe identisch seien. Er machte an grünem Eiter mehrfach die Versuche mit Schwefelwasserstoff mit und ohne Zusatz von Ammoniak; es ließ sich keine Spur von Grünfärbung sehen. Setzte man dem Eiter direkt wenige Tropfen Schwefelammonium zu, so trat keine Verfärbung auf; bei reichlichem Zusatz von Schwefelammonium entstand eine grüne Mischfarbe, die eine Reaktion vortäuschen konnte. Brahn hält demnach die Identität der beiden Farbstoffe für sehr unwahrscheinlich.

Simon versuchte mit Adrenalin in grünen Organstücken pigmentbildende Fermente nachzuweisen, jedoch ohne Erfolg. Roman behandelte Chloromteile mit Ammoniak, Kali- und Natronlauge. Zu einem sicheren Ergebnis kam er nicht. Er neigt der Annahme zu, der Farbstoff sei ein grünes Eiweißabbauprodukt, das unter dem Einfluß eines reduzierenden Fermentes der Zellen gebildet wird und sich bei Berührung mit Sauerstoff wieder umwandelt und dabei die grüne Farbe verliert. Sauer nahm an, es handle sich um Fermente, die an Metalle gebunden seien. Die dahingehende Untersuchung im

chemischen Institut Freiburg hatte ein negatives Ergebnis. Nach Heuck ist der Farbstoff nicht den üblichen haemoglobinogenen Pigmenten des tierischen Organismus zuzurechnen; er meint aber, es wäre doch die Frage, „ob nicht aus irgendwelchen Spaltprodukten, die auch im Blutfarbstoff vorhanden sind, die Chloromzellen den spezifisch grünen Farbstoff aufzubauen im Stande sind.“ Lang, Pope und Reynold glaubten, die Farbe entstehe durch die Tätigkeit pigmentbildender Bakterien. Die mehrfach zur Klärung dieser Frage unternommenen bakteriologischen Untersuchungen zeitigten kein Ergebnis. Nach Butterfield ist der Farbstoff in 3-prozentiger Essigsäure löslich. Die leicht grünlich gefärbte Lösung zeigte kein charakteristisches Spektrum. Der genannte Autor weist darauf hin, daß der Chloromfarbstoff ähnliche Löslichkeitsverhältnisse aufweist wie die atypischen Granula der Chloromzellen.

Die Chloromerkrankung führt nach den bisherigen Erfahrungen immer zum Tode. Im Verlauf der Krankheit, die wenige Wochen bis anderthalb Jahre dauern kann, tritt ein allgemeiner Kräfteverfall ein, und die Kranken sterben so vielfach an Marasmus. Bei Entwicklung der Tumoren in der Schädelkapsel kann Hirndruck den Tod beschleunigt herbeiführen. In anderen Fällen wirkt der durch die haemorrhagische Diathese bedingte Blutverlust tötlich.

Alle Autoren sind sich darüber einig, daß die Grünfärbung für das Chlorom nicht charakteristisch ist. Sie kommt auch bei den Leukaemien, den sog. Chloroleukaemien, und ganz selten bei Sarkomen vor, die nicht vom haematopoetischen Apparat ausgehen. Umgekehrt sind Tumoren gesehen worden, die in ihrer Lokalisation und im histologischen Bild den Chloromen glichen, die aber nicht grün gefärbt waren. Es sind dies „ungefärbte Chlorome“. Im histologischen Bild gibt es keine sicheren Unterscheidungsmerkmale zwischen den Chloromen und den entsprechenden ungefärbten Neubildungen des lymphatischen Gewebes und des Knochenmarkes. Von diesem unterscheidet sich das Chlorom durch seine große Neigung zu periostaler bezw. parostaler Knotenbildung und durch die häufige Beteiligung des Schädelskelettes, die man in zweidrittel der Fälle beobachten

kann. Es bleibt doch merkwürdig, daß man die Grünfärbung vorzüglich bei dieser Verteilungsart der Geschwulstknoten findet. Aus diesen Gründen hat man bis heute, wenn auch ungern, an der Bezeichnung „Chlorom“ festgehalten; so unterschiedlich auch die Tumoren sein mögen, die man darunter versteht.

Die Ansichten der einzelnen Autoren über die Art des Prozesses gehen weit auseinander. King, Virchow und Riesel betonen den sarkomatösen Charakter des Chloroms. Dock und v. Recklinghausen sehen eine nahe Verwandtschaft zu den leukaemischen Erkrankungen. Naegeli u. a. nehmen keine echte Geschwulstbildung an, da es sich um eine Systemerkrankung des haemotopoetischen Apparates handle; es finde keine Zerstörung, sondern nur eine mechanische Verdrängung des Gewebes statt. Die Zellatypie komme auch bei den akuten und chronischen lymphatischen und myeloischen Leukaemien, bei Anaemie und Infektionen vor. Bei den Chloromen mit stärkerem infiltrativem Wachstum handle es sich um leukaemische Wucherungen, die stellenweise stärker aggressiv sind. Die Heterotopie der Wucherungen sei auch bei den Leukaemien zu beobachten. Sternberg dagegen betont die Atypie der Zellen, die sarkomartige Malignität und die häufige Heterotopie. Er trennt das Chlorom von der Leukaemie, bezeichnet es als Chloroleukosarkomatose und bringt es in nahe Beziehung zu der ungefärbten Leukosarkomatose. Meixner und Jakobaeus sind der gleichen Ansicht. Helly nannte das Chlorom leukozytoides Chlorolymphosarkom. Dock und Warthin rechnen es weder zur Leukaemie noch zu Sarkomatosen des blutbildenden Gewebes; sie halten es für eine selbständige Erkrankung für eine „maligne Leukaemie“. Benjamin und Sluka möchten dem Chlorom wegen der Lieblingslokalisation der grünen Tumoren am Periost des Schädels eine Sonderstellung zuweisen. Fabian hebt hervor, daß das Primäre die Systemaffektion, die Universalerkrankung des haematopoetischen Apparates sei. Sie setze überall typisch ein und zeige nur an einzelnen Prädilektionsstellen malignes Wachstum, das vielleicht durch mangelnden Widerstand der Gewebe zu erklären sei. Diese an einzelnen Stellen auftretende Bösartigkeit ändere an dem Gesamtcharakter der Affektion als leukaemischer Erkran-

kung wenig. Naegeli und Fabian betrachten das Chlorom als Spielart der eigentlichen Leukaemie, von der es sich weniger durch die grüne Farbe als durch das stärkere infiltrative Wachstum und das Befallensein von Prädilektionsstellen etwas absondere. Mieremet nimmt an, es handle sich in der Hauptsache um einen leukaemischen Prozeß, zu dem bösartige Degeneration hinzutreten könne. Weinberger hält das Chlorom für eine Kombinationsform von Leukaemie mit lympho- bezw. myelo-sarkomatöser Wucherung. Nach Pappenheim ist das Chlorom eine grün gefärbte Wucherung des blutbildenden Gewebes, die hyperplastisch oder sarkoid auftreten kann. Zwischen beiden Formen, den Chloromatosen und den Chlorosarkomen beständen vielfach histomorphologische Uebergangsformen. Lehndorff sieht keine zwingenden Gründe dem Chlorom eine Sonderstellung einzuräumen; es sei zur Leukaemie zu rechnen, wobei er allerdings unter Leukaemie „eine maligne Wucherung des haematopoetischen Systems versteht, die hyperplastisch oder sarkoid verlaufen kann." Askanazy sieht im Chlorom eine maligne Geschwulst. Er weist auf das bei Chloromen beobachtete intravasculäre Wachstum hin, das er als sicherstes Zeichen der Bösartigkeit bezeichnet. Außerdem wachse das Chlorom, wie alle echten Blastome, durch mitotische Vermehrung des dem Knoten zunächst anliegenden Materials weiter. Der Chloromknoten habe keine so scharfe morphologische Abgrenzung wie der leukaemische Knoten. Askanazy hält eine Verbreitung der grünen Tumoren auf metatastischem Wege für möglich. Den Begriff der Systemerkrankung will er nur so weit gelten lassen als darunter eine Erkrankung des haematopoetischen Systems verstanden wird. Helly weist darauf hin, daß zwischen Systemerkrankung und Tumor kein prinzipieller Unterschied bestände und führt als Beispiel das Nervensystem auf. Boéchat, Askanazy, Borst und andere bezweifeln das Vorkommen eines vom lymphatischen Gewebe ausgehenden Chloroms. Borst bezeichnet das Chlorom als Systemerkrankung des haematopoetischen Apparates mit atypischen großzelligen Wucherungen von ausgesprochen infiltrativem Wachstum, die im Knochenmark und sekundär am Periost, ferner auch heterotop auftreten.

Die beiden hier beschriebenen Fälle wurden in der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Vorstand Prof. Dr. Moro) in ihrem klinischen Verlauf beobachtet. In die Krankengeschichten wurde mir liebenswürdigerweise Einblick gewährt. Aus ihnen sind die klinischen Angaben entnommen.

1. Fall.

Das zehnjährige Mädchen wurde am 5. Mai 1931 in die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Der Vater erlitt einen Kopfschuß, der ihm heute noch Beschwerden macht. Die Mutter und die zwei älteren Geschwister sind gesund. Von Kinderkrankheiten ist nichts Sicheres bekannt. Seit Jahren bestände intermittierendes Ohrenlaufen rechts. Im November 1930 sei eine fieberhafte Halsdrüsenentzündung aufgetreten, die Halssteifigkeit verursacht habe. Daran habe sich eine Entzündung der linken Leistendrüsen mit starken Schmerzen und Fieber angeschlossen. Das Kind erholte sich bis Weihnachten. Es habe dann fünf Höhensonnenbestrahlungen erhalten, die wegen hohen Fiebers unbekannter Ursache abgebrochen worden seien. Es trat vorübergehend Schmerzhaftigkeit eines Lendenwirbeldornfortsatzes ohne Stauchungsschmerz auf. Die Tuberculinprobe war negativ. Die Pulszahl in der Minute war 120—140. In der Gegend der Pulmonalis wurden systolische Geräusche hie und da mit Reibecharakter gehört. Es wurde die Diagnose Endo- und Perikarditis gestellt. Abwechselnd wurden Schmerzen in den Knie- und Hüftgelenken geklagt. Das Fieber und die Schmerzen ließen sich durch Natrium salicyl. stets günstig beeinflussen. Das Fieber war wechselnd hoch und wurde von fieberfreien Tagen unterbrochen. Seit einer Woche besteht Halsdrüsenentzündung rechts und Leistendrüsenentzündung rechts.

Befund: Sehr blasses und stark abgemagertes Kind mit sehr atrophischer Muskulatur. Die Haut ist trocken und rein. Man fühlt eine bohnengroße, derbe Halsdrüse rechts. Die Achseldrüsen sind beiderseits walnußgroß. In der rechten Leistenbeuge sitzt eine derbe, bohnengroße Drüse. Im rechten Kniegelenk besteht Fluktuation; es kann nicht gestreckt werden. Die übrigen

Gelenke sind frei. Ueber dem rechten Scheitelbein besteht eine etwa 2 cm breite und 1 cm hohe derbe, leicht fluktuierende Vorwölbung. Der Herzspitzenstoß ist hebend, einen Querfinger weit außerhalb der Mammillarlinie im vierten Intercostalraum. Pulsation ist über dem ganzen Herzen zu fühlen. Die rechte Herzgrenze ist an normaler Stelle. Die Töne an der Spitze sind unrein. Ueber der Pulmonalis hört man ein lautes systolisches Geräusch. Der zweite Pulmonalton ist stark akzentuiert. Auch an der Aorta ist ein leises systolisches Geräusch hörbar. Die Karotiden pulsieren stark mit leisem systolischen Geräusch. Der Puls ist mäßig gefüllt, regelmäßig und beschleunigt. Die Lunge ist ohne Besonderheiten. Der Leib ist eingesunken. Die Leber ist perkutorisch vergrößert. Die Milz reicht bis zum Rippenbogen. Im Unterbauch fühlt man eine Resistenz, die vermutlich durch vergrößerte retroperitoneale Drüsen bedingt ist. Die rektale Untersuchung ergibt keine Besonderheiten. Das Nervensystem erscheint gesund. Im Rachen ist kein pathologischer Befund nachzuweisen. Am rechten Ohr besteht geringer Ausfluß. Der Urin ist frei von Eiweiß, Zucker und Urobilinogen. Diazo- und Donnéprobe negativ.

Blutbefund: Haemoglobin 48 %, 3 500 000 Erythrozyten und 9 100 Leukozyten im cmm.

Stabkernige	L.	3 %
Segmentkernige	L.	71 %
Lymphozyten		24 %
Eosinophile	L.	1 %
Mononukleäre Zellen		1 %

7. Mai 1931. Die Röntgenaufnahmen von Schädel und Lendenwirbelsäule lassen keinen krankhaften Befund erkennen.

8. Mai. Die Intracutanreaktion mit 1 mgr Tuberculin fällt negativ aus. Blutkulturen auf Platten und Boullion bleiben steril.

15. Mai. Blutbefund: Haemoglobin 47 %, Erythrozyten 2 850 000 und Leukozyten 6 700 im cmm. Das Kind gehört der Blutgruppe A an.

18. Mai. Die Durchleuchtung des Abdomens im Liegen ergibt: Der Leberrand steht dicht über der Beckenschaufel. Fast das ganze Abdomen ist dicht verschattet.

19. Mai. Blutbefund: Haemoglobin 47 %, 7 400 Leukozyten im cmm.

Stabkernige	L.	3 %
Segmentkernige	L.	72 %
Lymphozyten		24 %
Eosinophile Zellen		1 %

27. Mai. Die Röntgenaufnahmen der Oberschenkel zeigen atrophische Knochen mit Auflagerungen an beiden proximalen Femurenden. Die Aufnahme des Beckens zeigt periostale Auflagerungen und fleckige Aufhellungen im Schenkelhals und Schenkelkopf. Der Befund spricht für tumorartige Wucherung im Knochen.

28. Mai. Beiderseits besteht Stauungspapille bei freiem Gesichtsfeld und voller Sehschärfe. Rechts besteht Exophtalmus und geringe Abducensschwäche. Die rechte Pupille ist weiter wie die linke.

Blutbefund: 2 890 000 Erythrozyten im cmm. Sie zeigen Anisozytose, Poikilozytose und Polychromasie. 5 700 Leukozyten im cmm.

Stabkernige	L.	10 %
Segmentkernige	L.	63 %
Lymphozyten		24 %
Eosinophile	L.	2 %
Mastzellen		1 %

Das Kind klagt über Schmerzen im rechten Arm und Bein.

2. Juni. Der Ausfluß aus dem rechten Ohr wird stärker und riecht übel. Die Vorwölbung am Scheitel wird punktiert. Die Untersuchung des gewonnenen Materials durch Herrn Prof. Dr. Schmincke „ergab neben seröser Flüssigkeit, die im Abstrich geronnen ist, die Anwesenheit zahlreicher, rundkerniger kleinerer und mittelgroßer Elemente; hie und da sieht man einen Leukozyten. Die Eintönigkeit des Zellbildes, die Zusammenlagerung der Elemente zu kleinen Häufchen sprechen für einen zellulären Wucherungsprozeß, wobei die runde Form der Zellelemente und ihre Rundkernigkeit auf die Diagnose nach der Richtung eines blastomatösen Prozesses nach Art des Lymphozytoms — Lymphozytoblastoms hinweist.“

6. Juni. Es stellt sich Benommenheit ein, die einen cerebral bedingten Eindruck macht.

8. Juni. Das Kind klagt über heftige Kopfschmerzen. Die Pupillendifferenz ist sehr bedeutend. Es besteht starker Strabismus.

In den nächsten Tagen verschlimmert sich der Zustand rasch. Das Kind schläft viel; dann ist es wieder sehr unruhig, stöhnt dauernd und hüstelt häufig. Es fühlt sich sehr elend.

18. Juni. Die Tumoren am Kopf und im Abdomen wachsen. Im linken Unterbauch sind große Pakete zu palpieren.

20. Juni. Blutbefund: Haemoglobin 27 %; 3 780 000 Erythrozyten und 4 500 Leukozyten im cmm.

Stabkernige	L.	30 %
Segmentkernige	L.	45 %
Lymphozyten		21 %
Mononukeläre	Z.	4 %

25. Juni. Der Allgemeinzustand wird rasch schlechter.

4. Juli. Exitus letalis.

Mit Ausnahme von wenigen Tagen war die Temperatur unregelmäßig erhöht. Das Fieber hielt sich, abgesehen von wenigen Zacken, deren höchste bis 39,6 Grad ging, bis 5. Juni meist zwischen 37 und 38 Grad, von da ab zwischen 38 und 39 Grad mit einigen Zacken bis 40 Grad.

Die Sektion wurde im Pathologischen Institut der Universität von Prof. Schmincke ausgeführt. Aus dem Sektionsprotokoll entnehme ich die folgenden Angaben.

Der kindliche Körper ist stark abgemagert. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind blaß. Man fühlt unter der Kopfhaut bis kleinhühnereigroße und ebenso gestaltete Geschwulstknoten. Nach Präparation des Schädeldaches zeigt sich, daß sich unter dem Periost des Schädeldaches, letzteres vorwölbend, Geschwulstknollen von wechselnder Größe finden; die größten sind hühnereigroß. Die weiche Schädeldecke ist in die Höhe gehoben. Die Geschwulstknoten nehmen breitbasig von dem Knochen ihren Ursprung. (s. Abb. 1) Der Schädel wird in der größten Circumferenz durch Horizontalschnitte mit dem in ihm liegenden Hirn durchsägt. Auf der Sägeschnittfläche zeigt sich

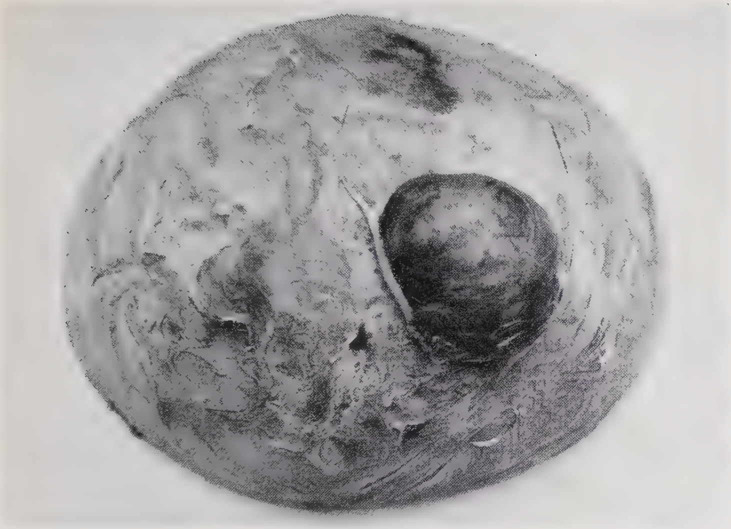


Abb. 1.
Fall. 1. Subperiostale Geschwulstknoten im Schädeldach s. S. 24.



Abb. 2a
Fall 1
s. S. 25.

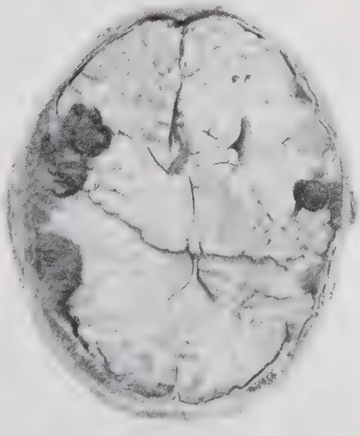


Abb. 2b
Geschwulstknoten an der Innenfläche
des Schädeldachs.



Fall 1 s. S. 25

Abb. 3a
Geschwulstknoten
am Beckeneingang

Abb. 3b
Geschwulstknoten
neben der Wirbelsäule

Abb. 3c
Oberarm. Metastasen
im Knochenmarke

auch an der Innenfläche des Schädeldaches die Entwicklung mehrerer etwa welschnußgroßer Knollen. (s. Abb. 2 a und Abb. 2 b.) In der Umgebung der Verdrängungszone besteht ein zitronenfarbenes Oedem der Hirnsubstanz. Die Farbe der Tumoren auf dem Schnitt ist gelblich-grünlich, teilweise bräunlich. Sie sind von weicher Konsistenz. In der Spongiosa des Schädels sieht man eine unregelmäßig fleckige und bräunliche, offenbar durch Geschwulsteinlagerung bedingte Verfärbung. Es wird die Schädelbasis und das Schädeldach mit herausgenommen und zunächst gehärtet. An den Organen des Halses und der Brusthöhle zeigen sich keine Besonderheiten.

Es lassen sich nirgends Geschwulstknoten finden. Die Herzklappen sind intakt. Der Herzmuskel ist bräunlich. Die Lage der Baucheingeweide ist gehörig bis auf die rechte Niere, die durch einen rechts neben der Wirbelsäule zur Entwicklung gekommenen, fast halb straußeneigroßen Geschwulstknollen in die Höhe gehoben ist. Die Milz ist vergrößert; die Pulpa ist weich, von bräunlicher Farbe. Der vordere Milzrand ist stark gekörnt. Magen-Darm, Pankreas, Leberpforte, Nieren und Nebennieren lassen keine Besonderheit erkennen. Die Leber ist groß, teigig, gelblich-weißlich. Der Knollen neben der Wirbelsäule rechts zeigt auf Durchschnitten ein stärker haemorrhagisches, bräunliches, weiches Gewebe. Der Eingang zum Becken ist durch die haemorrhagische, teilweise gelbliche Geschwulstmasse zum großen Teil verlegt. (s. Abb. 3 a und 3 b.) Die inguinalen Lymphdrüsen sind vergrößert, bis kleinwelschnußgroß. Sie sind von bräunlichen, teilweise grünlich-gelblichen Geschwulstmassen infiltriert. Auf Schnittflächen der Wirbelsäule sieht man im Knochenmark unregelmäßig gestaltete Geschwulsteinlagerungen. Ebensolche finden sich im Rippenmark und im rechten Oberschenkelknochen. (s. Abb. 3 c.)

Histologischer Befund: Stücke aus den geschwulstartig vergrößerten Lymphknoten rechts neben der Bauchaorta.

1. Lymphknoten: Ihre Struktur ist weitgehend geschwunden; anstelle des normalen Rinden- und Markgewebes sieht man ausgebreitete Zellager großer, runder Elemente mit großen, runden Kernen. Die Kerne haben feinkörnige Chromatinsubstanz. Das Plasma scheint bei gewöhnlichen Färbungen unge-

körnt, auch nach Giemsafärbung, gibt aber positive Oxydasereaktion.

2. Knoten neben der Wirbelsäule: Das Gewebe ist gebildet durch in Haufen und großen Komplexen zusammengelagerte große runde Zellen. In ihrer Größe variieren sie innerhalb geringer Grenzen. Die Kerne sind rund, relativ chromatinarm, das Plasma ungekörnt, mit positiver Oxydasereaktion.

3. Knoten aus dem Periost des Schädeldachs: Man sieht hier nur ganz wenig noch vom periostalen Gewebe in Form von zellreichen streifigen Gewebszügen. Die Faserbündel sind auseinandergedrängt durch die Einlagerung großer, teilweise isoliert liegender, teilweise zusammengelagerter Komplexe runder plasmareicher Zellen mit rundlichen Kernen. Das Protoplasma der Zellen ungekörnt, mit positiver Oxydasereaktion.

4. Milz: An der Kapsel und an den Trabekeln nichts Besonderes. Die Follikel sind klein. Die rote Pulpa ist eingenommen durch eine diffuse Infiltration mit runden Zellen mit großen runden Kernen, ungekörntem Protoplasma mit positiver Oxydasereaktion. In den Lichtungen der Pulpaarterien, ebenso der Venen, finden sich reichlich dieselben runden Elemente wie in der Milzpulpa. Man sieht Arterien, deren Intima mit runden Zellen diffus infiltriert ist. Die Sinus sind mit denselben Zellen teilweise dicht erfüllt; die Endothelien zeigen geringgradige Vergrößerung.

5. Leber: In den Kapillaren der Leber reichlich große Rundzellen mit runden Kernen; positive Oxydasereaktion. Kupffer'sche Sternzellen gering vergrößert; die Leberzellen mit feintropfigem Fett.

Nach Lage des Befundes handelt es sich also um ein — myeloblastisches — typisches Chlorom mit Lokalisation der Skeletterkrankung an typischer Stelle: Schädeldachknoten und Wirbelsäule, mit myeloider Umwandlung der Milz, ausgedehnten myeloischen Infiltraten in den Lymphdrüsen.

Zweiter Fall.

Der zweite Fall konnte klinisch nur einen Tag verfolgt werden, da das Kind am Tage nach der Aufnahme in die Klinik starb.

Anamnese: Das Mädchen wurde am 28. August 1928 geboren. Vater und Mutter sind gesund, ebenso ein vier Jahre alter Bruder und ein fünfzehn Wochen altes Schwesterchen. Auf den Hausarzt machte das Kind immer den Eindruck konstitutioneller Minderwertigkeit. Im ersten Jahr wurde es wegen hartnäckigen Ekzems und später wegen Rachitis behandelt. Das kleine zarte Kind war immer blaß und aß wenig. Nach zehn Bestrahlungen besserten sich Aussehen und Appetit. Mit fünfzehn Monaten hatte es laufen können. Es sei bis vor vierzehn Tagen gesund gewesen. Das Kind sei blaß und dauernd müde gewesen. Vor fünf Tagen sei eine Temperatur von 38 Grad gemessen worden. Es habe sich Erbrechen eingestellt. Das Kind liege seitdem mit Fieber im Bett. Es atme schwer und habe viel Hustenreiz. Die Blässe habe beängstigend zugenommen; der Allgemeinzustand sei rasch ganz schlecht geworden. Das Kind habe nur wenig zu sich genommen. Am 23. Juli 30 wurde es in die Klinik verbracht.

Befund: Das Kind macht einen äußerst elenden und schwerkranken Eindruck. Es sieht sehr blaß aus. Die Hautfarbe ist wächsern gelb. Die sichtbaren Schleimhäute sind schlecht durchblutet. Es besteht Dyspnoe und Nasenflügelatmen. Am Hals und im Nacken sind mehrere Lymphknoten zu fühlen. In der rechten Axilla ist ein Knoten palpabel. In beiden Inguinalbeugen fühlt man Drüsenpakete. Am Skelett lassen sich keine Besonderheiten nachweisen. Die Herztöne sind rein. Der Puls ist frequent und weich, über beiden Lungenflügeln hört man diffuse bronchitische Geräusche. Links vorne oben lassen sich feuchte, feinblasige Rasselgeräusche und Knacken nachweisen. Die Milz ist zwei Querfinger breit palpabel und macht einen derben Eindruck. Die Leber reicht

um die Breite dreier Querfinger unter den Rippenbogen. Die Reflexe sind normal auslösbar. Die Pupillen reagieren auf Licht. Die Tonsillen sind groß. Der Urin zeigt keine Besonderheiten.

Blutbild: Haemoglobin 20 %; 1 300 000 Erythrozyten im cmm. Im Ausstrich wurden sechs Erythroplasten gesehen.

Stabkernige	L.	1 %
Segmentkernige	L.	6 %
Lymphozyten		92 %
Mononukleäre Zellen		1 %

Die Körpertemperatur betrug am Morgen 37,7 Grad, ging während des Tages auf 37 Grad zurück und stieg in der folgenden Nacht auf 38 Grad.

Am 24. Juli in der Frühe wird das Kind sehr unruhig, die Atemnot nimmt zu; der Puls wird rasch und klein. Exitus letalis.

Sektionsprotokoll (gekürzt): Es handelt sich um die Leiche eines körperlich gut entwickelten weiblichen für sein Alter kleinen Kindes in gutem Ernährungszustand mit auffallend blasser, weißlicher Hautfarbe. Die durchschnittenen Haut- und Muskelschichten zeigten ein äußerst zartes und blasses Gewebe. Bei Eröffnung der Bauchhöhle findet man die Milz stark vergrößert; die Leber ist geschwollen von grau-weißlich-rötlicher Oberflächenfarbe. Im kleinen Becken fühlt man eine den ganzen Raum einnehmende harte Gewebsmasse, die die einzelnen Organe nicht unterscheiden läßt und mit der Beckenwand nicht verwachsen ist. Die Lymphdrüsen im Gekröse sind fühlbar und machen einen etwas großen Eindruck.

Der acht Gramm schwere Thymus hat ein blasses, weißlich-rötliches Gewebe. Die Pleuraflächen sind glatt, spiegelnd glänzend. Auf der Lungenoberfläche unter der Pleura sieht man kleine, fleckförmige Blutungen. Ebensolche Blutaustritte findet man reichlich unter dem Epikard. Der Herzmuskel ist blaß und etwas trüb. Im übrigen zeigen sich an Herz und Herzbeutel keine Besonderheiten. Die Lungen haben ein blaßrötliches gleichmäßiges Gewebe. In den Bronchien ist weißliches, luftbläschendurchsetztes Sekret. Von den Halsorganen sei nur

erwähnt, daß die Tonsillen und die Halslymphdrüsen mäßig vergrößert sind.

Die Milz ist von derber Konsistenz und stark vergrößert. Sie wiegt 160 Gramm. Ihre Oberfläche ist von einem grünlich-gelblich-weißlichen Belag bedeckt. Die Schnittfläche zeigt ein schokoladebraunes, abstreifbares Gewebe, das keine Struktur erkennen läßt.

Die Leber ist geschwollen. Ihr Gewicht beträgt 520 Gramm. Die Schnittfläche ist blaß und trübe.

Im Ileum, etwa 40 cm vom Coecum entfernt findet sich eine kleine, sackartige Ausbuchtung mit Kot gefüllt. In dem blassen und dünnwandigen Darm sind keine Lymphknötchenschwellungen sichtbar. Beide Nebennieren haben eine schmale, weißliche lipoidfreie Rinde. Die Nierenkapseln beiderseits sind zart und lassen sich leicht abziehen. Die Nierenschnittflächen sind auffallend blaß und leicht getrübt. Beim Anlegen des Sektionschnittes an der rechten Niere ergießt sich eine klare goldgelbe Flüssigkeit. Das rechte Nierenbecken und der Ureter sind erweitert. Die Markkegel sind stark ausgehöhlt. Die linke Niere ist ohne Besonderheiten.

In der Harnblase, im Bereich der rechten Uretermündung sitzt eine kleine haselnußgroße, grünlich aussehende, zottige Wucherung. Die Scheide umringt eine etwa pflaumengroße grüne Geschwulst, die sich hart anfühlt. Durch diese beiden Tumoren wird das untere Ende des rechten Ureters komprimiert.

Uterus, Ovarien und Rektum zeigen normale Verhältnisse.

Die Sektion des Kopfes wurde nicht gestattet.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab den folgenden Befund:

1. Leber: dichte myeloische Infiltration des Gewebes der Glissonkapsel. Die Diagnose: myelocytäre Elemente: stützt sich auf den morphologischen Befund: großer, runder Zellen mit runden Kernen, ungranuliertem, positive Oxydasereaktion gebenden Plasma. Die Zellen finden sich auch reichlich in den Leberkapillaren. Das Leberzellprotoplasma zeigt feine Fetttröpfcheneinlagerungen, Kupferzellen ohne Befund.

2. **Milz**: Kapsel und Trabekel ohne Befund. Kleine Follikel. Die rote Pulpa ist myeloisch umgewandelt. Man sieht dicht nebeneinander gelagerte myelocytäre Zellen mit positiver Oxydasereaktion. Sinusepithelien vergrößert. In den Gefäßlichtungen massenhaft Myelocyten.

3. **Lymphdrüsen**: Anstelle des normalen Lymphdrüsenaufbaus finden sich Zusammenlagerungen großer, runder, ungekörnter, großkerniger Zellen mit positiver Oxydasereaktion.

4. **Grüner Geschwulstknoten aus dem kleinen Becken**: Bindegewebe mit dichter Infiltration mit großen Rundzellen mit runden Kernen, in Form von Strängen und unregelmäßig gestalteten Haufen.

Also auch hier der typische Befund einer myeloblastischen Chloroleukämie mit Metastasenbildung im Skelettsystem.

Zusammenfassung:

An der Hand zweier eigener Beobachtungen von myeloischer Chloroleukaemie mit ausgedehnter chloromatöser Knotenbildung im Skelettsystem wird das Krankheitsbild des Chloroms hinsichtlich Symptomatologie, makro- und mikroskopischer Anatomie, seiner Pathogenese und Aetiologie geschildert.

Die erste Beobachtung ist durch Makrophotogramme illustriert.

Es ist mir angenehme Pflicht Herrn Prof. Dr. Schmincke, Vorstand des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg, für die Stellung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlich zu danken.

Literatur-Verzeichnis.

Askanazy Einiges zum Verständnis der Chlorome; Beiträge zur path. Anatomie und allg. Pathologie. Bd. 63, 1916.

Boéchat Ueber acute Myeloblastenleukaemie mit teilweise chloromatösem Charakter; Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. Bd. 13, 1913.

Borst Pathologische Histologie.

Brahn Ueber den Chloromfarbstoff; Virchows Archiv. Bd. 237, 1922.

Butterfield Beitrag zur Morphologie der Chloromzellen; Folia haematologica. Bd. VIII. Heft 3, 1909.

Esser Myeloblastenchloroleukaemie mit aplastischer hyperchromer Anaemie; Münchener med. Wochenschrift 1912.

Fabian Ueber lymphatische und myeloische Chloroleukaemie. Beiträge zur path. Anatomie u. allg. Pathologie. Bd. 43, 1908.

Fabian, Naegeli u. Schatiloff Virchows Archiv 190, 1907.

Flohr Ein Beitrag zur Kenntnis des Chloroms. Inaug.-Diss., Bonn 1912.

Helly Lympho- und Leukozytosen, Ergebnisse der allg. Pathologie und path. Anatomie. Bd. 15, 1914.

Heyden Das Chlorom. Inaug.-Diss. Rostock 1904.

Klein u. Steinhaus Ueber das Chlorom. Zentralblatt für allg. Pathologie und path. Anatomie. Bd. 15, 1904.

Kossel u. Giese Ueber den Chloromfarbstoff. Münchner med. Wochenschrift 1921.

Lehndorff Zur Kenntnis des Chloroms. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. 72, 1910.

Naegeli	Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1931.
Pfeifer	Ueber das Chlorom des Schädels, ein typisches Kranheitsbild. Münchner med. Wochenschrift 1906.
Pribram	Ueber das Chlorom. Münchner med. Wochenschrift 1909.
v. Recklinghausen	Ueber Chlorom. 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. 1885.
Sauer	Ein Beitrag zur Kenntnis des Chloroms. Virchows Archiv. Bd. 215, 1914.
Simmonds	Ueber Chlorom. Münchner med. Wochenschrift 1913.
Sternberg	Zur Kenntnis des Chloroms (Chloromyelosarkom) Beiträge zur path. Anatomie und allg. Pathologie. Bd. 37, 1905.
Waldstein	Ueber einen Fall von progressiver Anaemie und darauffolgender Leukozytaemie mit Knochenerkrankung. Virchows Archiv. Bd. 91, 1883.
Winkler	Chlorom. Ergebnisse der allg. Pathologie und path. Anatomie. Bd. 33, 1930.

Lebenslauf.

Am 8. September 1906 wurde ich in Speyer als Sohn des prakt. Arztes Dr. Daniel Orth geboren. Ich besuchte das Gymnasium zu Speyer, absolvierte dort im März 1926. Ich studierte dann Medizin an den Universitäten in Würzburg, Wien, Berlin und Heidelberg. Im März 1928 legte ich in Würzburg die ärztliche Vorprüfung ab. Im Juli 1931 bestand ich in Heidelberg das Medizinische Staatsexamen. Das praktische Jahr verbrachte ich im Städt. Stiftungs-Krankenhaus zu Speyer. Seit Oktober 1932 bin ich an der Innern Abtlg. des St. Marien-Krankenhauses, Ludwigshafen-Gartenstadt (Chefarzt Dr. Trimborn) tätig.

Bernhard Orth.

Zechnersche Buchdruckerei, Speyer.